

Bibliographic Information

Hormone formulations. (Dynachim S.a.r.l., Fr.). Fr. Demande (1975), 17 pp. CODEN: FRXXBL FR 2271832 19751219 Patent written in French. Application: FR 74-17946 19740522. CAN 85:19646 AN 1976:419646 CAPLUS (Copyright 2003 ACS)

Patent Family Information

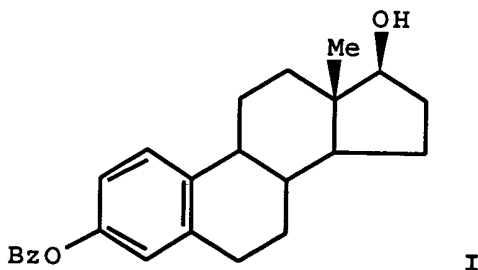
<u>Patent No.</u>	<u>Kind</u>	<u>Date</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
FR 2271832	A1	19751219	FR 1974-17946	19740522

Priority Application Information

FR 1974-17946	19740522
---------------	----------

Abstract

Implants contg. (1) at least 1 of a sex or anabolic hormone contg. an OH group, (2) its ester (s), (3) a solid excipient, and (4) a hormone lacking an OH group stimulate growth of livestock better than implants of the individual hormones. For example, growth of male calves in 66 days was 16.4% greater than that of unimplanted controls after implantation of a single dose (divided into 8 pellets) of a prepn. contg. estradiol [50-28-2] 10, estradiol benzoate (I) [50-50-0] 10, progesterone [57-83-0] 200, polyethylene glycol 44, and Mg stearate 6 mg. Growth of animals receiving all ingredients except I grew only 8.9% faster than controls; those receiving all but estradiol grew only 6.3% faster.



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication :

2 271 832

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 74 17946

⑤④ Nouvelles formulations hormonales.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.²). **A 61 K 31/56.**

②② Date de dépôt **22 mai 1974, à 16 h 15 mn.**

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande **B.O.P.I. — «Listes» n. 51 du 19-12-1975.**

⑦① Déposant : **DYNACHIM S.A.R.L., 16, avenue de Friedland, 75008 Paris.**

⑦② Invention de :

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire :

2271832

La présente invention vise des compositions utilisables notamment comme implants et caractérisés en ce qu'elles contiennent au moins un composé à action hormonale et au moins un de ses esters.

5 Il est connu d'utiliser des composés à action hormonale pour favoriser la croissance des animaux d'embouche; il est également connu de remplacer ces composés par leurs esters de façon à obtenir une action plus régulière dans le temps.

10 La Demanderesse a maintenant trouvé que l'utilisation de compositions contenant à la fois de tels composés et leurs esters permettait d'obtenir des résultats nettement supérieurs à ceux enregistrés jusqu'ici en utilisant des hormones ou leurs esters séparément. C'est ainsi qu'on peut noter des efficacités durant de 20 à 60 pour cent plus longtemps, des augmentations de
15 poids dans des proportions du même ordre.

Il a été constaté, en outre, que les combinaisons préconisées par l'invention permettaient d'éviter tout déséquilibre hormonal grâce à leur absorption lente et régulière comme de prévenir tout stress d'adaptation ou de transport et, d'autre part,
20 constituaient une défense contre les agressions microbiennes et virales, qu'on constate souvent dans les élevages intensifs au moyen d'aliments composés, et permettaient ainsi de réduire considérablement la mortalité du bétail, en particulier des jeunes veaux. Il résulte, en outre, de ceci une réelle économie dans
25 les dépenses en médicaments.

On a constaté aussi que les compositions suivant l'invention amélioreraient l'état du bétail en prévenant l'hypoplasie génitale et l'insuffisance ovarienne des animaux femelles aussi bien que le satyriasis des animaux mâles d'où, par exemple, une tranquillisation des taurillons en pâture.
30

L'invention vise donc des compositions comprenant :

- A - au moins un composé à action hormonale sexuelle choisi parmi les oestrogènes, les gestagènes et les androgènes et/ou anabolisants ayant au moins une fonction hydroxylée,
- 35 B - au moins un ester formé entre au moins un des composés utilisés en A et un acide carboxylique,
- C - au moins un excipient solide pharmaceutiquement acceptable,
- D - facultativement, un composé à action hormonale exempt de fonction hydroxylée.

40 Les composés à action hormonale sexuelle A sont choisis

parmi tous les composés connus pour avoir une telle action et possédant au moins une fonction hydroxylée.

Comme exemples non limitatifs de tels composés, il peut être cité les suivants :

5 1°- Androgènes et/ou anabolisants :

- Testostérone
- Androstérone
- Méthyl-17 testostérone
- Déhydro-5,6 androstérone
- 10 Déhydro-9,10 testostérone
- Androstanolone
- Méthalone
- Chloro-4 testostérone
- Dromostanolone
- 15 Oxymétholone
- Méthandriol
- 19-Nortestostérone
- Noréthandrolone
- Fluoxymestérone
- 20 Méthandrosténolone (méthandiénone)
- Ethynyloestrénol
- Bolastérone
- Nandrolone
- Stanozolol
- 25 Méthylandrosténolone
- Oxymestérone
- (Hexyn-1 yl)-17 nortestostérone (19)
- Allyl-17 nortestostérone (19)
- (Butén-1 yl-3)-17 nortestostérone (19)
- 30 Méthallyl-17 nortestostérone (19)
- Hexényl-17 nortestostérone (19)
- Méthyléthynyl-17 nortestostérone (19)
- Déhydro-9,10,11,12 nortestostérone (19)
- Trenbolone
- 35 Phtanazolone
- Zéranol

2°- Oestrogènes

- Oestradiol
- Oestrone
- 40 Déhydro-7,8 oestrone

BAD ORIGINAL

	Déhydro-6,7,8,9 oestrone
	Oestriol
	Mestranol
	Diisynoestrol
5	Methallénoestrol
	Ethynyloestradiol
	<u>3°- Gestagènes</u>
	Ethistérone
	Médroxyprogestérone
10	Hydroxyprogestérone (17)
	Chlormadinone
	Mégestrol
	Noréthindrone (Noréthistérone)
	Noréthinodrel
15	Ethinylloestranol (Lynoestrénol)
	Ethinodiol
	Allyloestrénol
	Norméthandrolone
	Médroxyprogestérone
20	Dichloro-9,11 méthyl-6 hydroxy-17 progestérone
	Bromo-9 chloro-11 méthyl-6 hydroxy-17 progestérone
	Dichloro-9,11 fluoro-21 méthyl-6 hydroxy-17 progestérone
	Dichloro-9,11 iodo-21 méthyl-6 hydroxy-17 progestérone
25	Bromo-9 chloro-11 fluoro-21 méthyl-6 hydroxy-17 progestérone
	Bromo-9 difluoro-11,21 méthyl-6 hydroxy-17 progestérone
	Chloro-11 fluoro-21 iodo-9 méthyl-6 hydroxy-17 proges- térone
	Dichloro-9,11 fluoro-6 iodo-21 hydroxy-17 progestérone
30	Dichloro-9,11 difluoro-6,21 hydroxy-17 progestérone
	Bromo-9 trifluoro-6,11,21 hydroxy-17 progestérone
	Chloro-11 difluoro-6,21 iodo-9 hydroxy-17 progestérone
	Méthyl-2 hydroxy-17 progestérone
	Méthyl-2 hydroxy-11 progestérone
35	Fluoro-6 hydroxy-11 progestérone
	Déhydro-1,2 fluoro-6 hydroxy-11 progestérone
	Fluoro-21 méthyl-6 hydroxy-17 progestérone
	Chloro-16 hydroxy-11 progestéron
	Bromo-12 hydroxy-11 progestérone
40	Chloro-12 hydroxy-11 progestéron

Fluoro-12 hydroxy-11 progestérone

Les acides carboxyliques entrant dans la formation des esters B sont choisis parmi tous ceux connus et pharmaceutiquement acceptables; tels sont, par exemple, les acides formique, acétique, propionique, butyrique, isobutyrique, pivalique, valéri-
5 nique, isovalérique, caproïque, isocaproïque, heptanoïque, caprylique, isocaprylique, pélargonique, caprique, undécanoïque, undécénoïque, laurique, myristique, palmitique, stéarique, oléique, linoléique, linolénique, margarique, arachidique, acétoxyacéti-
10 que, propionoxyacétique, butoxyacétique, phénoxyacétique, chloracétique, dichloracétique, fluoracétique, difluoracétique, phénylacétique, diphénylacétique, méthoxyacétique, éthoxyacétique, méthylthioacétique, éthylthioacétique, méthylsulfinylacétique, éthylsulfinylacétique, propylsulfonylacétique, isopropyl-
15 sulfonylacétique, cyclopentylsulfonylacétique, cyclohexylsulfonylacétiques, phénylsulfonylacétique, phénoxyéthylsulfonylacétique, (méthoxy-4 phénoxy)-2 éthylsulfonylacétique, benzoïque, hexahydrobenzoïque, nitro-4 phénylacétique, acétamido-4 phénylacétique, trifluoracétamido-4 phénylacétique, phénylpropionique,
20 succinique, glutarique, adipique, sébacique, nicotinique.

Les composés A comportant plusieurs fonctions hydroxylées peuvent donner des composés B mono estérifiés ou pluriestérifiés à l'aide du même acide ou d'acides différents.

Les compositions suivant l'invention peuvent contenir un
25 ou plusieurs esters d'un même composé A à côté de ce composé. On peut ainsi réaliser une composition dans laquelle plusieurs esters ont une vitesse différente de libération de façon à améliorer encore la régularité et la durée de l'efficacité.

Les excipients solides C sont destinés à faciliter la mise
30 en forme pharmaceutique de la composition. Ils peuvent être choisis parmi les liants comme, par exemple, les polyalkylène-glycols, les acides gras saturés ou éthyléniques, portant facultativement un reste hydroxy, les alcools gras saturés ou éthyléniques, le cholestérol, le lactose, l'éthylcellulose, l'hydroxyéthylcellu-
35 lose, la propylcellulose, les stéarates métalliques et les gommes ou résines naturelles ou synthétiques et parmi les charges inertes telles que, par exemple, le talc et les autres poudres minérales non toxiques.

Les polyaldylène-glycols préférés sont choisis parmi les
40 polyéthylène-glycols et les polypropylène-glycols ayant une

mass moléculaire au moins égale à 1000.

Les stérates métalliques préférés sont ceux de magnésium, d'aluminium et de calcium.

Les composés D à action hormonale exempts de fonction hydroxylée, lorsqu'ils sont présents, sont, par exemple, la progestérone, la déhydro-6,7 progestérone et leurs dérivés halogénés ou alcoylés comme l'haloprogesterone, la chloro-16 progestérone, la bromo-16 progestérone, la fluoro-2 progestérone, la chloro-12 oxo-11 progestérone, la fluoro-12 oxo-11 progestérone, la méthyl-6 progestérone, l'iodo-21 progestérone, la méthyl-2 oxo-11 progestérone, la méthyl-2 progestérone, l'éthyl-2 progestérone, la butyl-2 progestérone, la benzyl-2 progestérone, la phényl-2 progestérone, la fluoro-6 oxo-11 progestérone et la déhydro-1,2 fluoro-6 oxo-11 progestérone.

15 Les compositions conformes à l'invention peuvent revêtir toutes les formes désirables et, en particulier, celles d'implants à effet retard pour le traitement des animaux d'embouche de l'un ou l'autre sexe.

Suivant un mode de mise en oeuvre de l'invention, on réalise 20 se un implant solide constitué par une pluralité de pellets destinés à être mis en place au sein de l'organisme d'une manière subcutanée au moyen d'un trocart.

Dans le cas des animaux mâles, l'implant contient, à titre de produit actif, un gestragène dans une quantité comprise entre 25 150 et 300 milligrammes par dose et un oestrogène, comme l'oestradiol, dans une quantité comprise entre 15 et 30 milligrammes par dose, l'une au moins de ces hormones étant en mélange avec un de ses esters dans un rapport compris entre 0,1 et 9.

Dans le cas d'implants pour animaux femelles, on utilise de 30 préférence un androgène, notamment le propionate de testostérone, ainsi qu'un oestrogène, comme l'oestradiol, avec leurs esters dans les mêmes proportions qu'indiqué précédemment.

Selon encore une autre formulation, on peut utiliser un implant sous forme de pellets multiples destiné à être mis en 35 place au sein de l'organisme de l'animal par un trocart, l'implant contenant une dose massive de gestragène, et de ses esters, comprise entre 250 et 350 milligrammes, ajoutée à une quantité d'oestrogène comprise entre 1 et 3 milligrammes.

Dans cette dernière formulation, on utilise une dose massive 40 d'hormones mâles et une quantité considérablement réduite

d'oestrogène, les deux hormones conjuguées ayant un effet de développer considérablement les possibilités de croissance de l'animal en poids avec un minimum d'oestrogène.

Les pellets unitaires sont généralement assemblés dans une cartouche, l'ensemble des pellets réunis au sein d'une cartouche constituant une dose unitaire correspondant à une implantation pour un animal, le nombre des pellets réunis dans une cartouche étant compris entre 4 et 15.

Chaque pellet a une forme générale cylindrique permettant son coulisement longitudinal au sein de la cartouche sous l'action d'un poussoir et sa pénétration au sein du tissu cellulaire; chaque pellet est d'un diamètre compris entre 2 et 4 millimètres et d'une longueur comprise entre 2 et 4 millimètres.

De préférence, les pellets sont assemblés au sein d'une cartouche permettant leur implantation successive à l'aide d'un implanteur du type trocart, la cartouche étant caractérisée en ce qu'elle est constituée d'un corps cylindrique en matériau plastique souple, la cartouche cylindrique comportant à chacune de ses extrémités des organes faisant saillie à l'intérieur de l'alésage cylindrique contenant les pellets, ces saillies constituant des organes assurant le maintien en place des pellets au sein de la cartouche et étant aptes à s'effacer par déformation du corps de la cartouche pour laisser passer les pellets lors de l'éjection de ces derniers sous la poussée d'un organe poussoir.

De préférence encore, la cartouche comporte à son extrémité arrière, au moins un organe faisant saillie vers l'extérieur et permettant l'immobilisation de la cartouche dans la chambre d'éjection d'un trocart, la cartouche étant apte à être pénétrée par le poussoir assurant l'éjection des pellets tandis que la cartouche est elle-même maintenue en place.

Par exemple, la cartouche comporte à chaque extrémité un rétrécissement intérieur.

Ce rétrécissement est obtenu sous forme de pincement des parois de la cartouche cylindrique, deux côtés opposés étant rapprochés l'un de l'autre.

Selon une autre variante, le rétrécissement est obtenu par des saillies internes sous forme d'ailerons ou indentures disposés radialement et pénétrant dans l'alésage interne de la cartouche.

Selon une variante de réalisation, la cartouche comporte une

face arrière constituée d'une collerette faisant saillie vers l'extérieur et permettant l'immobilisation de la cartouche dans son logement ou chambre d'éjection prévu sur le trocart.

Selon encore une autre variante, la cartouche est obturée à son 5 extrémité correspondant à la sortie des pellets par une matière pâteuse polymérisable et biodégradable.

Cette matière d'obturation peut être, par exemple, une cire synthétique à base de polyéthylène glycol.

Ces dispositions facilitent la mise en place des pellets par 10 dose unitaire correspondant à une cartouche.

Selon les techniques connues, la mise en place de l'implant est faite sensiblement au milieu et sur la face arrière de l'oreille de l'animal.

De préférence, le composé A est au moins présent dans une 15 proportion d'une partie pour neuf parties de son ou de ses esters B.

Quelques exemples sont donnés ci-après dans le but d'illustrer l'invention sans qu'il en résulte une quelconque limitation.

Exemple 1

20 Des lots de veaux mâles de deux mois ont subi une injection d'implants constitués d'une dose unitaire divisée en huit pellets. On a expérimenté ainsi plusieurs formulations dont la composition est donnée ci-après par dose unitaire :

25	constituants	1 a	1 b	1 c	1 d	1 e
	oestradiol		17,2 mg	-	10 mg	10 mg
	benzoate d'oestradiol	lot	-	23,5 mg	10 mg	10 mg (a)
	progestérone	témoin	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
30	méthylcellulose		5 mg	5 mg	5 mg	-
	polyéthylène-glycol	non	-	-	-	-
	(masse moléculaire 6000)		-	-	-	44 mg
	stéarate de magnésium	traité	2 mg	2 mg	2 mg	6 mg
	talc	-	2 mg	2 mg	2 mg	-
35	cholestérol		15 mg	15 mg	15 mg	-

(a) 10 mg de benzoate d'oestradiol contiennent 7,2 mg d'oestradiol et 10 mg d'oestradiol correspondant à 13,5 mg de benzoate d'oestradiol.

40 Ces veaux ont été soumis à l'engraissement pendant une

période de 66 jours. Les résultats sont donnés ci-après :

	<u>Poids moyen</u>	<u>Poids moyen</u>	<u>Gain absolu</u>	<u>gain %</u>
	<u>au départ</u>	<u>à la fin</u>	<u>moyen</u>	<u>traité/non traité</u>
Lot 1a	288	367	79	-
5 Lot 1b	279	365	86	8,9
Lot 1c	292	376	84	6,3
Lot 1d	284	374	90	13,9
Lot 1e	281	373	92	16,4

Exemple 2

- 10 On a soumis des lots de génisses à un traitement d'implantation de pellets correspondant aux doses unitaires suivantes par animal

constituants	2a	2b	2c	2d	2e
15 oestradiol		15,8 mg	5 mg	5 mg	5 mg
benzoate d'oestradiol		-	15 mg(b)	15 mg(b)	15 mg(b)
testostérone	Lot	200 mg	200 mg	200 mg	50 mg
propionate de testos-					
20 térone	té-	-	-	-	23,9 mg(c)
phénylpropionate de					
testostérone	moin	-	-	-	49,6 mg(d)
isocaproate de testos-					
térone	non	-	-	-	50,9 mg(e)
25 caprate de testostérone		-	-	-	83,4 mg(f)
cholestérol	trai-	20 mg	20 mg	-	-
polypropylène glycol		-	-	-	-
(masse moléculaire 4000)	té	-	-	45 mg	50 mg
stéarate de magnésium		5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
30 talc		2 mg	2 mg	-	-

(b) 15 mg de benzoate d'oestradiol contiennent 10,8 mg d'oestradiol.

(c) 23,9 mg de propionate de testostérone contiennent 20 mg de testostérone.

(d) 49,6 mg de phénylpropionate de testostérone contiennent 34 mg de testostérone

(e) 50,9 mg d'isocaproate de testostérone contiennent 38 mg d testostérone

40 (f) 83,4 mg de caprate de testostérone contiennent 58 mg de

testostérone.

Le tableau ci-après reprend les indications des poids moyens au début et à la fin de la période (73 jours) d'engraissement et les gains constatés :

5	<u>Poids moyen</u>	<u>Poids moyen</u>	<u>gain absolu</u>	<u>gain %</u>	
	<u>au départ</u>	<u>à la fin</u>	<u>moyen</u>	<u>traité/non traité</u>	
	Lot 2a	299	383	84	-
	Lot 2b	304	394	90	7,1
	Lot 2c	293	386	93	10,7
10	Lot 2d	309	405	96	14,2
	Lot 2e	307	407	100	19,0

Exemple 3

On a soumis des lots de jeunes veaux, en cours d'engraissement, à l'action d'implants correspondants aux doses unitaires suivantes par animal :

Constituants		3a	3b	3c
20	oestradiol	Lot	20 mg	10 mg
	nicotinate d'oestradiol	témoin	-	13,5 mg (g)
	déhydro-9,10,11,12 nortestostérone (19)	non	140 mg	40 mg
	Phénylpropionate de déhydro-9,10,11,12 nortestostérone (19)	traité	-	148,9 mg(h)
25	Polyéthylène-glycol (masse moléculaire 6000)	40 mg	40 mg	40 mg
	Stéarate de magnésium	5 mg	5 mg	5 mg

(g) 13,5 mg de nicotinate d'oestradiol contiennent 10 mg d'oestradiol.

(h) 148,9 mg de phénylpropionate de déhydro-9,10,11,12 nortestostérone contiennent 100 mg de déhydro-9,10, 11, 12 nortestostérone.

Au bout de quarante jours, les animaux ont été abattus et on a noté les poids vifs au début et à la fin de l'essai et, celui des carcasses ainsi que la conformation (engraissement + couleur = total de 9) :

BAD ORIGINAL

	<u>Poids moyen</u> <u>au départ</u>	<u>Poids moyen</u> <u>à la fin</u>	<u>Gain moyen</u>	<u>Poids moyen</u> <u>dés carcasses</u>	<u>Conformation</u>
Lot 3a	45,3	140,1	94,8	89,4	6,6
Lot 3b	44,8	148,6	103,8	95,1	7,8
5 Lot 3c	45,0	157,4	112,4	99,8	8,4

Exemple 4

On a soumis des lots de veaux impubères à l'action d'implants correspondant aux doses unitaires suivantes par animal :

10	Constituants	4a	4b	4c
	benzoate d'oestradiol		27 mg	27 mg
	Acétate de déhydro-9,10,11,12 nortestostérone (19)	Lot		
		témoin	100 mg	17,3 mg(i)
15	Hexahydrobenzoate de déhydro-9,10,11,12 nortestostérone(19)		-	42,3 mg(j)
	Laurate de déhydro-9,10,11,12 nortestostérone (19)	non	-	62,8 mg(k)
	Déhydro-9,10,11,12 nortestoté- rone (19)	traité	-	15 mg
20	Polyéthylène glycol	-	-	40 mg
	(masse moléculaire 6000)	-	40 mg	40 mg
	Stéarate de magnésium		5 mg	5 mg

25 (i) 17,3 mg d'acétate de déhydro-9,10,11,12 nortestostérone contiennent 15 mg de déhydro-9,10,11,12 nortestostérone.

(j) 42,3 mg d'hexahydrobenzoate de déhydro-9,10,11,12 nortestostérone contiennent 30 mg de déhydro-9,10,11,12 nortestostérone.

30 (k) 62,8 mg de laurate de déhydro-9,10,11,12 nortestostérone contiennent 40 mg de déhydro-9,10,11,12 nortestostérone.

Au bout de 3 mois, les animaux ont été abattus et l'examen des modifications métaphasiques de la prostate a été effectué pour donner les résultats suivants :

35 Lot 4a aucune métaphasie : 10 animaux sur 10

Lot 4b forte métaphasie : 2 animaux sur 10

métaphasie moyenne : 3 animaux sur 10

métaphasie faible : 4 animaux sur 10

aucune métaphasie : 1 animal sur 10

40 Lot 4c forte métaphasie : néant

BAD ORIGINAL

métaphasie moyenne : néant

métaphasie faible : 2 animaux sur 10

aucune métaphasie : 8 animaux sur 10

D'autres formules sont données ci-après à titre de variantes
5 susceptibles d'être utilisées dans le cadre de l'invention

Exemple 5

Oestradiol	10 milligrammes
Benzoate d'oestradiol	10 milligrammes
Acétate de trenbolone	200 milligrammes
10 Stéarate de magnésium	6 milligrammes
Acide palmitique	44 milligrammes

Exemple 6

Oestradiol	1 milligramme
Benzoate d'oestradiol	1 milligramme
15 Progestérone	300 milligrammes
Stéarate de magnésium	8 milligrammes
Polyéthylène-glycol (masse moléculaire 1000)	10 milligrammes
Ethylcellulose	15 milligrammes

20

Exemple 7

Oestradiol	5 milligrammes
Phénylpropionate d'oestradiol	5 milligrammes
Phtanazolone	150 milligrammes
Stéarate d'aluminium	5 milligrammes
25 Ethylcellulose	15 milligrammes
Alcool cétylique	30 milligrammes

Exemple 8

Zéranol	12 milligrammes
Propionate de zéranol	15 milligrammes
30 Caprate de zéranol	20 milligrammes
Polyéthylène glycol (masse moléculaire 5000)	10 milligrammes
Talc	3 milligrammes

Exemple 9

35 Stanozolol	100 milligrammes
Oestradiol	10 milligrammes
Benzoate d'oestradiol	10 milligrammes
Polyéthylène-glycol (masse moléculaire 4000)	35 milligrammes
40 Stéarate de magnésium	10 milligrammes

Exemple 10

	Benzoate d'oestradiol	20 milligrammes
	Nortestostérone	100 milligrammes
	Isocaproate de nortestostérone	140 milligrammes
5	Lactose	30 milligrammes
	Ethylcellulose N.200	3 milligrammes
	Stéarate de magnésium	3 milligrammes
	Talc	5 milligrammes

Exemple 11

10	Oestradiol	10 milligrammes
	Benzoate d'oestradiol	10 milligrammes
	Stanozolol	100 milligrammes
	Cholestérol	15 milligrammes
	Ethylcellulose N.200	1 milligramme
15	Stéarate de calcium	1 milligramme
	Talc	2 milligrammes

Exemple 12

	Succinate double de zéranol et d'oestradiol	45 milligrammes
20	Zéranol	80 milligrammes
	Lactose	15 milligrammes
	Stéarate de magnésium	5 milligrammes
	Polypropylène-glycol (masse moléculaire 6000)	20 milligrammes

Exemple 13

25	Zéranol	4 milligrammes
	Benzoate de zéranol	4 milligrammes
	Benzoate d'oestradiol	4 milligrammes
	Testostérone	40 milligrammes
30	Propionate de testostérone	40 milligrammes
	Polyéthylène-glycol (masse moléculaire 8000)	40 milligrammes

Exemple 14

	Oestradiol	0,2 milligramme
35	Benzoate d'oestradiol	0,2 milligramme
	Progestérone	120 milligrammes
	Ethylcellulose	2 milligrammes
	Stéarate d'aluminium	5 milligrammes
	Polyéthylène-glycol (masse moléculaire 7500)	15 milligrammes

Exemple 15

Glutarate doubl de zéranol et d'oestradiol	0,5 milligramme
Hydroxy-17 progestérone (alpha)	40 milligrammes
Heptanoate d'hydroxy-17 progestérone (alpha)	80 milligrammes
5 Acide stéarique	10 milligrammes
Stéarate de magnésium	5 milligrammes

BAD ORIGINAL

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant

- A - au moins un composé à action hormonale sexuelle choisi parmi les oestrogènes, les gestagènes et les androgènes et/ou anabolisants ayant au moins une fonction hydroxylée,
- B - au moins un ester formé entre au moins un des composés utilisés en A et un acide carboxylique,
- C - au moins un excipient solide pharmaceutiquement acceptable,
- D - facultativement, un composé à action hormonale exempt de fonction hydroxylée.

2. Composition conforme à la revendication 1 caractérisé en ce qu'elle contient au moins un composé androgène et/ou anabolisant choisi parmi les suivants : Testostérone; androstérone; méthyl-17 testostérone; déhydro-5,6 androstérone; déhydro-9,10 testostérone; androstanolone; méthalone; chloro-4 testostérone; dromostanolone; oxymétholone; méthandriol; 19-nortestostérone; noréthandrolone; fluoxymestérone; méthandrosténolone (méthandiénone); éthinylloestrénol; bolastérone; nandrolone; stanozolol; méthylandrosténolone; oxymestérone; (hexyn-1 yl)-17 nortestostérone (19); (butén-1 yl-3) -17 nortestostérone (19); méthallyl-17 nortestostérone (19); hexényl-17 nortestostérone (19) méthyléthynyl-17 nortestostérone (19) déhydro-9,10,11,12 nortestostérone (19); trenbolone; phtanazolone; zéranol.

3. Composition conforme à la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé oestrogène choisi parmi les suivants : Oestradiol; oestrone; déhydro-7,8 oestrone; déhydro-6,7,8,9 oestrone; oestriol; mestranol; doisynœstrol; méthallœnoestrol; éthinylœstradiol.

4. Composition conforme à la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé gestagène choisi parmi les suivants : Ethistérone; médroxyprogestérone; hydroxyprogestérone (17); chlormadinone; mégestrol; noréthindrone (noréthistérone); norethinodrel; éthinylœstranol (hynœestrénol); éthinodiol; allylœestrénol; norméthandrolone; médroxyprogestérone; dichloro-9,11 méthyl-6 hydroxy-17 progestérone; bromo-9 chloro-11 méthyl-6 hydroxy-17 progestérone; dichloro-9,11 fluoro-21 méthyl-6 hydroxy-17 progestérone; bromo-9 chloro-11 fluoro-21 méthyl-6 hydroxy-17 progestérone; bromo-9 difluoro-11,21 méthyl-6 hydroxy-17 progestérone; chloro-11 fluoro-21 iodo-9 méthyl-6 hydroxy-17 progestérone;

BAD ORIGINAL

- dichloro-9,11 fluoro-6 iodo-21 hydroxy-17 progestérone; dichloro-9,11 difluoro-6,21 hydroxy-17 progestérone; bromo-9 trifluoro-6, 11,21 hydroxy-17 progestérone; chloro-11 difluoro-6,21 iodo-9 hydroxy-17 progestérone; méthyl-2 hydroxy-17 progestérone; méthyl-2 hydroxy-11 progestérone; fluoro-6 hydroxy-11 progestérone; déhydro-1,2 fluoro-6 hydroxy-11 progestérone; fluoro-21 méthyl-6 hydroxy-17 progestérone; chloro-16 hydroxy-21 progestérone; bromo-12 hydroxy-11-progestérone; chloro-12 hydroxy-11 progestérone; fluoro-12 hydroxy-11 progestérone.
- 10 5. Composition conforme à la revendication 1 caractérisée en ce que l'ester B est formé avec un acide choisi parmi les acides formique, acétique, propionique, butyrique, isobutyrique, pivalique, valériannique, isovalérique, caproïque, isocaproïque, heptanoïque, caprylique, isocaprylique, pélargonique, caprique, undécanoïque, undécénoïque, laurique, pyristique, palmitique, stéarique, oléique, linoléique, linoléinique, margarique, arachidique, acétoxyacétique, propionoxyacétique, butoxyacétique, phénoxyacétique, chloracétique, dichloracétique, fluoracétique, difluoracétique, phénylacétique, diphénylacétique, méthoxyacétique, éthoxyacétique, méthylthioacétique, éthylthioacétique, méthylsulfinylacétique, éthylsulfinylacétique, méthylsulfonylacétique, éthylsulfonylacétique, propylsulfonylacétique, isopropylsulfonylacétique, cyclopentylsulfonylacétique, cyclohexylsulfonylacétique, phénylsulfonylacétique, phénoxyéthylsulfonylacétique,
- 20 (méthoxy-4 phénoxy)-2 éthylsulfonylacétique, benzoïque, hexahydrobenzoïque, nitro-4 phénylacétique, acétamido-4 phénylacétique, trifluoracétamido-4 phénylacétique, phénylpropionique, succinique, glutarique, adipique, sébacique, nicotinique.
- 25 6. Composition conforme à l'une quelconque des revendications 1 et 5 caractérisée en ce que l'ester B est un mono ester de composé A ayant un seul groupe hydroxy.
- 30 7. Composition conforme à l'une quelconque des revendications 1 et 5 caractérisée en ce que l'ester B est un mono ester de composé A ayant plusieurs groupes hydroxy.
- 35 8. Composition conforme à l'une quelconque des revendications 1 et 5 caractérisée en ce que l'ester B est un pluricater de composé A ayant plusieurs groupes hydroxy.
9. Composition conforme à l'une quelconque des revendications 1 et 5 à 8 caractérisée en ce qu'elle contient plusieurs esters différents d'un même composé A.
- 40

10. Composition conforme à la revendication 1 caractérisée en ce que les excipients C sont choisis parmi les liants et les charges inertes.
11. Composition conforme à la revendication 10 caractérisée en ce que les liants sont choisis parmi les polyalkylène-glycols, les acides gras saturés ou éthyléniques portant facultativement un reste hydroxy, les alcools gras saturés ou éthyléniques, le cholestérol, le lactose, l'éthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, la propylcellulose, les stéarates métalliques et les gommes ou résines naturelles ou synthétiques.
12. Composition conforme à la revendication 11 caractérisée en ce que les liants sont choisis parmi les polyéthylène-glycols et les polypropylène-glycols ayant une masse moléculaire au moins égale à 1000.
13. Composition conforme à la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé D choisi parmi la progestérone, la déhydro-6,7 progestérone et leurs dérivés halogénés ou alcoylés comme l'haloprogestérone, la chloro-16 progestérone, la bromo-16 progestérone, la fluoro-2 progestérone, la chloro-12 oxo-11 progestérone, la fluoro-12 oxo-11 progestérone, la méthyl-6 progestérone, l'iodo-21 progestérone, la méthyl-2 oxo-11 progestérone, la méthyl-2 progestérone, l'éthyl-2 progestérone, la butyl-2 progestérone, la benzyl-2 progestérone, la phényl-2 progestérone, la fluoro-6 oxo-11 progestérone et la déhydro-1,2 fluoro-6 oxo-11 progestérone.
14. Composition conforme à la revendication 1 caractérisée en ce que le composé A est présent dans une proportion d'au moins 1 partie pour 9 parties d'ester B.
15. Composition conforme à la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle est mise en forme pour constituer un implant destiné au traitement du bétail.